

7. August 2013

**Mucosolvan® Injektionslösung
Ambroxol-HCl Injektionslösung –
Mischen mit kommerziell verfügbaren 5 %igen Glucose-
Infusionslösungen**

Dr. Holger J. GellermannTelefon 06132 77-4471
Telefax 06132 72-4471
Holger.Gellermann@boehringer-
ingelheim.comBinger Straße 173
55216 Ingelheim am Rhein
Telefon 06132 77-0
Telefax 06132 72-0
www.boehringer-ingelheim.de

Sehr geehrte Damen und Herren,

Boehringer Ingelheim möchte Sie über aktuelle Kompatibilitätsuntersuchungen zu **Mucosolvan® Injektionslösung, 15 mg/2 ml** nach Mischen mit kommerziell verfügbaren 5 %igen Glucoselösungen informieren.

Im aktuell genehmigten Kapitel zur Dosierung und Art der Anwendung in der aktuellen Fach- und Gebrauchsinformation darf **Mucosolvan® Injektionslösung, 15 mg/2 ml** nach dem Mischen mit

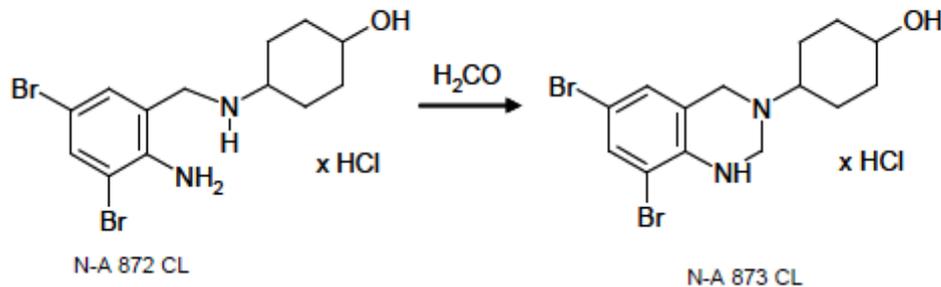
- Glucoselösung 5 %,
- physiologischer Kochsalzlösung oder
- Ringer-Lösung

als Tropfinfusion verabreicht werden.

In aktuellen Prüfungen zur Eignung von Ambroxolhydrochlorid zur Mischung mit 5%iger Glucoselösung wurden signifikante Mengen des Abbauprodukts N-A 873 CL nachgewiesen.

N-A 873 CL ist ein bekanntes Abbauprodukt von Ambroxol-HCl (N-A 872 CL), das bei Reaktion mit Formaldehyd entsteht. Da in allen Glucoselösungen Spuren von Formaldehyd gefunden werden, wird folglich N-A 873 CL in allen Ambroxol-Hydrochloridhaltigen Formulierungen mit 5 %iger Glucoselösung gebildet:

Sitz Ingelheim am Rhein
Registergericht Mainz
HR A 22206Deutsche Bank AG
BLZ 550 700 40 Kto 011 032 000
BIC DEUTDE5M
IBAN:
DE46 5507 0040 0011 0320 00Komplementär
Boehringer Ingelheim
Deutschland GmbHGeschäftsführung
Dr. Engelbert Günster
(Vorsitzender)
Ursula Fuggis-Hahn
Ralf Gorniak
Michael Klein
Dr. Martin WanningVorsitzender des Aufsichtsrates
Dr. Joachim HasenmaierSitz Ingelheim am Rhein
Registergericht Mainz
HR B 23260



N-A 873 CL:

Trans-4-(6,8-dibrom-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)cyclohexanol

Molekulargewicht: 426,6 g/mol

Summenformel: C₁₄H₁₈Br₂N₂O x HCl

Das Abbauprodukt N-A 873 CL ist in der Ambroxol-HCl-Monographie des Europäischen Arzneibuches als Verunreinigung B aufgeführt.

Formaldehyd kann z. B. über die zur Herstellung von Infusionslösungen verwendeten Hilfsstoffe in das Arzneimittel gelangen. Nach dem Mischen mit kommerziell verfügbarer 5 %iger Glucose-Infusionslösung kann dies auch für Mucosolvan Injektionslösung, 15 mg/2 ml vorkommen.

Diese Reaktion tritt nicht nach dem Mischen mit physiologischer Kochsalzlösung oder Ringer-Lösung auf.

Analysen mit kommerziell verfügbaren 5 %igen Glucoselösungen verschiedener Lieferanten aus Spanien, Deutschland und China haben gezeigt, dass in Abhängigkeit vom jeweiligen Formaldehydgehalt das Abbauprodukt N-A 873 CL in Mengen von bis zu 5,6 % nachgewiesen werden kann (eine Ampulle mit 15 mg Ambroxol in 500 ml Glucoselösung 5 % verdünnt).

Darüber hinaus wurden generische Ambroxol-HCl Injektionslösungen, 15 mg/2 ml und 30 mg/50 g (Lyophilisat) aus Deutschland und China nach Mischen mit kommerziell verfügbaren 5%igen Glucose-Infusionslösungen untersucht. Die Ergebnisse zeigten, dass ähnliche Mengen an N-A 873 CL gebildet wurden und sind somit vergleichbar.

Es ist somit anzunehmen, dass es sich bei der Bildung des Abbauprodukts N-A 873 CL in erheblichen Mengen nach dem Mischen mit kommerziell verfügbarer 5 %iger Glucose-Infusionslösung um keine für das BI-Präparat Mucosolvan[®] Injektionslösung, 15 mg/2 ml formulierungsspezifische Reaktion handelt. Vielmehr hängt dies mit dem Wirkstoff Ambroxol-HCl zusammen, so dass beim Mischen mit 5%igen Glucoselösungen unabhängig vom jeweiligen Hersteller des Arzneimittels und dessen Wirkstärke bei allen

Ambroxol-HCl-Injektionslösungen mit der Bildung dieses Abbauprodukts zu rechnen ist.

Das Abbauprodukt N-A 873 Cl wurde in Dosen bis zu 0,168 mg/kg (humanäquivalente Dosis bei intravenöser Anwendung bei einem pädiatrischen Patienten) toxikologisch untersucht. Aus diesen toxikologischen Untersuchungen liegen keine Anhaltspunkte für ein mutagenes oder sonstiges toxisches Potential vor.

Aus den o.a. Analyseergebnissen der Mischversuche wurde gezeigt, daß bei Verdünnung von Mucosolvan[®] Injektionslösung, 15 mg/2 ml mit Glucoselösung 5 % bis zu 5,6 % des Abbauproduktes N-A 873 CL entstehen kann. Dies entspräche in etwa dem 10-Fachen der toxikologisch qualifizierten humanäquivalenten intravenösen Dosis. Zur Untersuchung der aus diesen Daten zum Abbauproduktgehalt ableitbaren höchsten wahrscheinlichen Exposition beim Menschen läuft derzeit eine weitere toxikologische Qualifizierungsstudie. Die Ergebnisse liegen im 4. Quartal 2013 vor.

Fazit:

Boehringer Ingelheim wird daher die Textpassage zur möglichen Mischung von Mucosolvan[®] Injektionslösung, 15 mg/2 ml mit 5 %igen Glucoselösungen in den entsprechenden Produktinformationen (Fach- und Gebrauchsinformation) streichen.

Physiologische Kochsalzlösung und Ringer-Lösung stehen als geeignete und akzeptable alternative Infusionslösungen auch weiterhin zur Mischung/Verdünnung zur Verfügung.

Boehringer Ingelheim hat die zuständige Zulassungsbehörde von diesen Ergebnissen in Kenntnis gesetzt und wird die Produktinformationen entsprechend ändern.

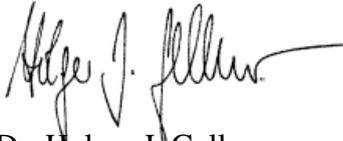
Kontakt

Falls Sie an weiteren medizinischen Informationen zu Mucosolvan[®] Injektionslösung interessiert sind, wenden Sie sich bitte unter Tel. 0800-77 90 900 oder per E-Mail: info@boehringer-ingelheim.de an das Kundendienst-Zentrum von Boehringer Ingelheim.

Mit freundlichen Grüßen,

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

ppa.



Dr. Holger J. Gellermann
*Medizinischer Direktor
Deutschland*

i.V.



Dr. Helge Hoffmann
Medizinischer Stufenplanbeauftragter